

Lettre à l'attention de la communauté Angelman

Recrutement de l'étude TANGELO terminé et annonce de l'étude sur l'alogabat

07 décembre 2022

Chers partenaires impliqués dans le syndrome d'Angelman dans le monde,

Dans le cadre de notre engagement continu à partager rapidement des mises à jour importantes sur notre programme clinique dans le syndrome d'Angelman (SA), nous sommes heureux d'annoncer que tous les participants de la première partie dite partie à Doses Multiples Croissantes (*Multiple Ascending Dose* ou MAD) de l'étude TANGELO sont maintenant entrés dans la deuxième partie de l'étude dite d'Extension sur le Long Terme (*Long Term Extension* ou LTE) de TANGELO. Cette partie évaluera maintenant différentes doses avec des intervalles plus longs entre les administrations et pendant une période prolongée, afin d'examiner l'innocuité et la tolérabilité à long terme du rugonersen. De plus, témoignage de notre engagement envers le SA, nous sommes heureux d'annoncer que nous élargissons notre portefeuille [*de médicaments en développement NDLT*] pour soutenir davantage le développement d'options pour le traitement du S A. S'appuyant sur les travaux importants menés avec la communauté Angelman, tels que le modèle conceptuel de la maladie, l'étude observationnelle FREESIAS et de nombreuses études précliniques en collaboration avec des partenaires universitaires, ainsi que sur nos recherches en cours avec le rugonersen, nous élargissons notre portefeuille de développement de médicaments dans le SA à l'alogabat, un modulateur du GABA qui est pris sous forme de comprimé oral une fois par jour. En continuité avec les informations présentées lors de la [*Conférence de NDLT*] Mise à Jour pour l'Industrie FAST 2022, nous préparons une nouvelle étude clinique qui explorera le potentiel de l'alogabat pour le traitement des personnes porteuses du SA présentant un génotype avec délétion. Ceci reflète notre objectif de trouver des traitements potentiels pour des maladies neurogénétiques rares comme le SA. Nous pensons qu'il est important de développer plusieurs approches différentes pour s'attaquer à des maladies complexes telles que le SA. Cibler le SA de multiples façons, potentiellement complémentaires, peut augmenter les chances de développer un traitement efficace et, en fin de compte, d'améliorer la prise en charge des patients.

Pourquoi étudions-nous l'alogabat?

Le SA est un trouble complexe et hétérogène causé par une perturbation du gène UBE3A, qui est essentiel pour le contrôle par le cerveau de la parole, du mouvement et de l'apprentissage. La recherche montre que les personnes présentant un génotype avec délétion ont une présentation plus sévère que les autres génotypes de SA. Cela suggère que d'autres gènes au-delà d'UBE3A, lorsqu'ils font l'objet d'une délétion, peuvent contribuer à des symptômes plus graves.

Certains de ces gènes, situés à proximité du gène UBE3A sur le chromosome 15, sont appelés GABRB3, GABRA5 et GABRG3 et sont également absents sur le chromosome maternel chez les patients avec délétion sur le génotype. Ces trois gènes contiennent l'information nécessaire pour coder trois protéines qui s'assemblent pour former les récepteurs $\alpha 5$ du GABAA. Un récepteur comme le récepteur GABAA $\alpha 5$ est une protéine située à la surface des cellules du cerveau qui fonctionne comme une serrure dont la clé est un neurotransmetteur, c'est à dire une substance que les cellules du cerveau utilisent pour communiquer. La « clé » qui est reconnue par la « serrure » GABAA $\alpha 5$ est un neurotransmetteur appelé GABA. Le GABA et les récepteurs GABAA $\alpha 5$ jouent un rôle important dans le développement du cerveau, le sommeil, le comportement et le contrôle des crises épileptiques et parce que la quantité de GABAA $\alpha 5$ est réduite chez les personnes atteintes de SA avec délétion, ils pourraient jouer un rôle dans la présentation ou les symptômes plus graves observés chez ces personnes.

Qu'est-ce que l'alogabat?

L'alogabat est un type de molécule appelé modulateur allostérique positif, ce qui signifie qu'il améliore l'activité des récepteurs GABAA $\alpha 5$ en présence du neurotransmetteur GABA.

L'alogabat pourrait restaurer le fonctionnement du GABA chez les personnes atteintes de SA avec délétion et améliorer certains des symptômes et potentiellement aider au développement du cerveau. Ceci aurait le potentiel d'apporter un bénéfice chez les patients SA avec délétion, indépendamment et en plus du bénéfice attendu des traitements visant uniquement à restaurer la fonction UBE3A.

À quoi ressemblera l'étude alogabat?

L'étude alogabat est une étude de phase IIa. La première partie de l'étude examinera la pharmacocinétique, c'est à dire ce que le corps fait au médicament, ainsi que l'innocuité et la tolérabilité de l'alogabat. La deuxième partie de l'étude est une preuve du mécanisme qui testera différentes doses d'alogabat et leur effet sur l'électroencéphalogramme (EEG).

Les détails de l'étude (numéro d'essai : NCT05630066) sont les suivants :

- L'étude est une étude dite ouverte, ce qui signifie que tous les participants recevront l'alogabat.
- Les participants recevront l'alogabat sous forme de comprimé oral pris une fois par jour pendant 12 semaines
- L'étude devrait être ouverte aux enfants et aux adolescents (âgés de 5 à 17 ans) atteints de SA avec délétion sur le génotype.
- L'étude sera conduite dans 6 pays au total.
- Notre objectif est de commencer à recruter des participants au premier semestre 2023

Nous partagerons plus de détails sur l'étude dès que possible. Entre-temps, nous avons élaboré un court document de questions-réponses à la fin de cette lettre qui couvre certains des points clés.

Qu'est-ce que cela signifie pour la communauté Angelman?

L'annonce d'aujourd'hui est une étape importante. Elle ouvre une nouvelle voie de recherche et nous rapproche un peu plus de notre objectif ultime de fournir des traitements futurs efficaces pour le SA. Comme nous le savons tous, le développement d'un nouveau médicament est un processus long et complexe. Les progrès dans la recherche ne sont possibles qu'avec votre coopération continue et nous sommes extrêmement reconnaissants du soutien de la communauté Angelman. Ensemble, nous pouvons travailler à l'avancement des connaissances scientifiques sur le SA et à l'amélioration de la vie des personnes atteintes de SA

Merci encore pour votre soutien continu et si vous avez des questions concernant ce communiqué, n'hésitez pas à nous contacter.

Cordialement,

Brenda Vincenzi, MD,
Senior Medical Director
PD Neuroscience

Shady Sedhom,
Global Patient Partnership Director

Questions et réponses

A qui l'essai d'aloga bat sera-t-il ouvert?

L'essai sera ouvert aux enfants et aux adolescents atteints de SA avec délétion sur le génotype, et âgés de 5 à 17 ans.

Quand commencera-t-il?

Nous sommes actuellement en discussion avec les autorités sanitaires pour finaliser les détails de l'étude et nous espérons commencer au premier semestre 2023.

Où l'essai sera-t-il effectué? L'étude devrait être menée dans un total de 6 pays.

Où puis-je trouver de plus amples informations sur l'essai?

Vous trouverez plus d'informations sur clinicaltrial.gov et ForPatients.com.

Comment puis-je faire en sorte que mon enfant soit inclus dans l'étude?

Si vous pensez que votre enfant peut remplir les critères d'inclusion de l'essai, une fois que les détails de l'étude ont été annoncés et que l'étude commence l'inclusion de participants, vous devriez en parler au médecin ou au spécialiste de votre enfant.

Comment les sites d'étude seront-ils sélectionnés?

Plusieurs facteurs seront pris en compte lors du choix de nos sites d'étude pour l'aloga bat. Il s'agit notamment des lois et réglementations internationales, nationales et locales applicables et du niveau d'expérience du site potentiel avec les études sur le SA. Nous examinerons également l'infrastructure et la capacité dont dispose le site potentiel pour mener l'étude parallèlement à ses activités habituelles sur le site, la rapidité et l'efficacité avec lesquelles il peut faire démarrer l'étude, la population locale de SA et des facteurs géographiques et d'accès.

Est-ce que Roche prévoit de conduire d'autres essais cliniques avec l'aloga bat?

Il s'agit du premier essai que nous mènerons avec l'aloga bat pour les patients atteints de SA. En fonction des résultats, nous envisagerons la possibilité de mettre en place d'autres essais.

Allez-vous continuer les essais avec rugonersen pour le SA?

Oui. Nous poursuivrons notre programme de développement clinique avec le rugonersen. Plus d'informations peuvent être trouvées via le site Web clinicaltrial.gov et notre site Web ForPatients.

Envisagez-vous de planifier d'autres essais cliniques avec le rugonersen uniquement pour 2026?

À la lumière du profil de sécurité et de tolérabilité acceptables du rugonersen, ainsi que d'autres résultats préliminaires prometteurs, nous analyserons l'ensemble des données, y compris les données en cours d'acquisition de la phase d'extension à long terme, dans les mois à venir, ceci en préparation des prochaines étapes, et dans le but de poursuivre le développement clinique du rugonersen avant 2026.